

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1970

THÈSE

N°

825

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOMÉ d'ÉTAT)

PAR

TSATSARIS Nicolas

Né le 29 Avril 1942 à Athènes (GRÈCE)

Ancien Externe des Hopitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le 19.....

Contribution à l'étude des
métaplasies pavimenteuses de
l'épithélium cylindrique du col utérin

Président : Monsieur R. MORICARD,* Professeur associé

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1970

N°

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

TSATSARIS Nicolas

Né le 29 avril 1942 à Athènes, Grèce

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Présentée et soutenue publiquement le

CONTRIBUTION A L'ETUDE

DES METAPLASIES PAVIMENTEUSES

DE L'EPITHELIUM CYLINDRIQUE DU COL UTERIN

Président : Monsieur R. MORICARD, Professeur associé



A mon Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur MORICARD

Chevalier de la Légion d'Honneur
Professeur Associé à la Faculté de Médecine de Paris
Directeur du Laboratoire d'Hormonologie
et Cytologie Expérimentale
de l'Ecole Pratique des Hautes Etudes
à la Clinique Chirurgicale et Gynécologique de la Faculté,

Qu'il veuille bien trouver ici
mes sentiments très affectueux
et ma vive reconnaissance.

A mon Maître

Monsieur le Professeur HUGUIER

Professeur de Clinique Chirurgicale
et Gynécologique à la Faculté de Médecine de Paris
Chirurgien des Hôpitaux

C'est dans son service que nous avons,
pour la première fois, approché les
problèmes de la gynécologie.

En témoignage de respectueux dévouement.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552011_0027

A mes Maîtres dans les Hôpitaux,

Monsieur le Professeur Agrégé R. TRICOT,

Monsieur le Docteur P. LANCE,

Monsieur le Professeur R. KUSS,

Monsieur le Professeur Agrégé J. CANIVET,

Monsieur le Professeur J. HUGUIER,

Monsieur le Docteur J.-P. GUILLAUMIN,

Qu'ils soient remerciés pour le riche
enseignement qu'ils nous ont prodigué.

A mon Père,

Dont les recherches en cytophysiologie,
gynécologique sont à l'origine
de ma vocation.

Je veux lui dire toute ma tendresse
et ma filiale reconnaissance.

A ma Mère,

Qu'elle trouve ici l'expression de ma
profonde affection.

A ma Femme,

A mon Fils,

Avec toute mon affection.

Aux Miens,

A mes Amis.

INTRODUCTION

-:-:-

Les problèmes posés par les métaplasies pavimenteuses endocervicales sont un sujet qui reste extrêmement discuté et essentiel au point de vue pratique. Ces métaplasies sont d'observation relativement banale dans les examens histopathologiques endocervicaux. Pour notre part, nous avons noté qu'elles se voyaient dans près de 10 pour cent des prélèvements endocervicaux et dans près de 15 pour cent des polypes du col examiné.

Malgré la banalité des anomalies structurales des métaplasies pavimenteuses endocervicales, l'accord n'est pas clairement et totalement fait sur leurs conditions d'apparition et sur leur potentiel évolutif qui, pour certains est très important : ces lésions étaient classiquement rangées dans le cadre des états précancéreux du col de l'utérus.

De plus si elles ne sont pas étudiées d'une part au point de vue histochimique, avec mise en évidence des mucines, et, d'autre part après imprégnation argentique de la membrane basale réticulaire, certaines métaplasies pavimenteuses peuvent être confondues avec un épithélioma basocellulaire invasif au début.

De ces deux faits découlent deux conséquences capitales : l'une pourrait conduire à lier la métaplasie pavimenteuse endocervicale à l'évolution secondaire d'un cancer invasif ; l'autre à faire porter à tort le diagnostic de cancer invasif pour une lésion qui est alors sûrement bénigne et non actuellement cancéreuse. L'erreur commise dans ce cas est considérable puisqu'elle conduirait d'abord à classer avec les lésions invasives, engageant gravement le pronostic vital, une lésion certainement encore bénigne ; ensuite, employer avec les risques qu'ils peuvent comporter, des moyens thérapeutiques hors de proportion avec la nature de la lésion ; enfin, fausser l'inter-

prétation chiffrée des résultats thérapeutiques concernant les lésions invasives du col de l'utérus puisqu'un simple traitement local suffit, en règle, à guérir ces métaplasies pavimenteuses.

Nous nous attacherons donc ici à faire une étude des critères permettant de reconnaître sans confusion possible les métaplasies pavimenteuses endocervicales.

Nous essayerons, ensuite, de tirer de notre matériel de travail des éléments permettant d'apprécier l'évolutivité de ces lésions.

HISTORIQUE

-:-:-

En 1910, R. Meyer décrit sur l'exocol, au niveau de zones de "pseudoérosion", qui sont probablement au sens actuel de la colposcopie dans la nomenclature française des zones de remaniement, des aspects de métaplasie pavimenteuse, qu'il considéra comme faisant partie d'un processus normal de cicatrisation

En 1923, Il a étendu ces observations à l'endocol et aux polypes endocervicaux. Il insista alors sur les problèmes diagnostiques avec l'épithélioma invasif que pouvaient poser certains aspects de métaplasie pavimenteuse endocervicale. Pour lui, ces problèmes relevaient, d'une part de la relative ressemblance morphologique de ces deux lésions et, d'autre part, de l'éventualité d'une dégénérescence de l'épithélium métaplasique. Pour trancher, il préconisait l'étude des structures nucléaires, cellulaires et tissulaires.

En 1933, Cl. Regaud, G. Gricouroff et E. Villela, grâce à l'imprégnation argentique de Rio Hortega, et à la coloration par le mucicarmine, ont pu entreprendre l'analyse d'une part, des fibrilles épidermiques et d'autre part, du mucus dans les "métaplasies épidermiques frustes" puis ont conclu : "la très grande majorité des épithéliomas du col sont des épithéliomas mixtes (épidermo-mucipare) ; ils dérivent de l'épithélium canalaire, vraisemblablement toujours par l'intermédiaire d'un néo-épithélium métaplasique de structure analogue".

En 1936, H. Riazi dans sa thèse décrit un cas d'épithélioma "mixte incipiens" qui semble bien d'après la descrip-

tion histologique qui en est faite, correspondre à une métaplasie pavimenteuse des glandes endocervicales et, qui à la suite des conclusions de Regaud, Gricouroff et Villela a été traitée par hystérectomie élargie.

En 1948, Novak considère comme bénignes les métaplasies pavimenteuses endocervicales.

En 1951, P. Funck-Brentano, R. Moricard et H. Robert soulignent le problème du diagnostic différentiel des métaplasies pavimenteuses quand elles portent sur les glandes endocervicales. Et, un an plus tard P. Funck-Brentano et R. Moricard publiant deux cas où des lésions de métaplasies pavimenteuses avaient été interprétées à tort comme étant un épithélioma invasif, ont démontré la possibilité d'en faire le diagnostic par l'étude du glycogène, du mucus et de la membrane basale réticulaire. Ils ont insisté de plus sur le caractère bénin de la plupart des métaplasies pavimenteuses endocervicales.

A partir de 1954, C.F. Fluhmann s'est livré à une étude approfondie de la métaplasie pavimenteuse et a cherché à en élucider la genèse.

RAPPEL SUR LE COL DE L'UTERUS

— 2 — — 2 — 2 — 2 — 2 — 2 — 2 — 2 — 2 — 2 —

A. Embryologie

Le col de l'utérus est d'origine mésoblastique. Il est issu de la fusion de la partie distale des canaux de Müller, vers le troisième mois de la vie intra-utérine.

B. Anatomie

Le col forme la portion inférieure, sous-isthmique, de l'utérus.

Grossièrement cylindrique, le col est, chez la multipare, long de 2,5 cm, large de 2,5 cm et épais de 2 cm. Les grossesses successives le modient : il devient plus gros et globuleux.

Fusiforme, la cavité cervicale communique au niveau de l'isthme avec la cavité corporeale par l'orifice interne du col. Elle s'ouvre dans le vagin par l'orifice externe du col. Sa surface comporte des replis obliques en haut et en dehors branchés sur deux saillies longitudinales antérieure et postérieure.

Il est vascularisé par des branches de l'artère utérine. Il est innervé par le plexus utérin.

C. Histologie

Le col de l'utérus est formé de trois tuniques : l'ad-
ventice, la musculuse et la muqueuse.

L'adventice est conjonctivo-élastique.

Le tissu musculaire du col est formé presque exclusivement de fibres circulaires. Un abondant tissu conjonctivo-

élastique existe entre les faisceaux contractiles ; les fibres élastiques prennent elles aussi une disposition annulaire.

La muqueuse diffère selon que l'on considère l'exocol ou l'endocol.

La muqueuse endocervicale comporte :

- un épithélium constitué par une assise de hautes cellules cylindriques. Ces cellules, mesurant 20 à 40 microns sont de deux types : mucipares, les plus nombreuses, et ciliées. Les cellules mucipares ont un cytoplasme assez basophile, leur noyau est situé au tiers inférieur de la cellule sauf pendant les phases de sécrétion active où il tend à être médian, le produit de sécrétion se situant au pôle apical de la cellule. Entre ces cellules cylindriques et la membrane basale réticulaire on peut noter, de place en place la présence de petites cellules aplaties qu'on appelle cellules indifférenciées, cellules de réserve ou encore cellules basales. L'observation au microscope électronique (R. & F. Moricard) a mis en évidence pour les cellules sécrétoires l'existence au pôle apical d'une bordure faite de microvillosités ; la structure cytoplasmique est très complexe : il y a une intrication de grains de sécrétion, d'ergastoplasmes, de mitochondries et de vacuoles golgiennes. Les grains de sécrétion ont un diamètre de l'ordre d'un micron. Ils sont entourés souvent par une fine membrane ponctuée de petits grains sombres. Ce serait à partir ou au voisinage immédiat de l'ergastoplasme que se différencient les grains de sécrétion. Les mitochondries sont ici relativement éloignées des grains de sécrétion en formation.

- des cryptes glandulaires profondes, ramifiées, larges et anfractueuses débouchent à la surface de l'épithélium. Elles sont tapissées par une assise de cellules cylindriques mucipares assez semblables aux cellules de l'épithélium de surface.

- le stroma est fibrillaire et renferme des cellules conjonctives en très petit nombre.

La muqueuse de l'exocol comporte :

- un épithélium de type vaginal : malpighien pavimenteux stratifié, non kératinisé. On décrit de la profondeur à la superficie cinq couches :

1. La couche C1, la plus profonde, basale interne ou germinative, constituée d'une seule assise de cellules cubiques basophiles, orientées perpendiculairement à la membrane basale réticulaire sur laquelle elles reposent. C'est à ce niveau que normalement on voit des mitoses.

2. La couche C2, basale externe ou parabasale, constituée de deux ou trois assises de cellules légèrement polyédriques, encore basophiles.

3. La couche C3, intermédiaire ou naviculaire, comprend plusieurs assises de cellules légèrement aplaties, à cytoplasme plus clair, chargées en glycogène et réunies par des ponts intercellulaires.

4. La couche C4, dont les cellules, riches en glycogène, sont plus aplaties, à noyau petit et assez dense et où les ponts intercellulaires ont disparu.

5. La couche C5, superficielle, constituée de plusieurs assises de cellules aplaties à noyaux picnotiques.

La jonction des deux épithéliums se fait par contact direct. La situation de cette zone de jonction a été particulièrement étudiée par Ober. Avant la puberté elle se situe dans le canal endocervical. Chez la multipare pubère elle siège à l'orifice externe du col. Les grossesses successives évasent la partie basse du canal cervical et de ce fait l'épithélium cylindrique empiète quelque peu sur l'exocol. Après la ménopause la

zone de jonction remonte dans le canal endocervical.

De la puberté à la ménopause ces deux muqueuses répondent aux sécrétions cycliques ovariennes.

La muqueuse exocervicale présente les mêmes modifications que la muqueuse vaginale : croissance, différenciation des couches épithéliales et charge en glycogène sous l'effet de la sécrétion oestrogène ; desquamation, régression et infiltration de polynucléaires à l'apparition de la sécrétion lutéale ou la chute de la sécrétion folliculinique.

En 1936, R. Moricard a démontré que la sécrétion cervicale est très facile à provoquer chez la femme castrée par l'injection de benzoate d'oestradiol. En 1942 R. & F. Moricard et S. Vassy ont précisé les variations de l'indice réfractométrique de cette sécrétion au cours du cycle ovarien. A partir de 1954, Moricard, Gothié, Belaisch, Huyn et Rodriguez-Galindo ont entrepris une étude dynamique de la concentration du 35 S dans les mucines de la sécrétion cervicale de la cobaye et dans la muqueuse cervicale humaine et, ont démontré que cette concentration est sous la dépendance de la sécrétion oestrogène. En 1956 B. Zondek a démontré la sensibilité de la réponse sécrétoire cervicale à l'action folliculinique. En 1960, R. & F. Moricard ont décrit des modifications ultrastructurales de la cellule mucipare endocervicale humaine au cours du cycle ovarien. Palmer a montré que la progestérone fait cesser la sécrétion cervicale glaireuse et filante. Moricard et coll. ont montré que la progestérone provoque d'une part une évacuation massive des mucines des cellules épithéliales cylindriques cervicales de la cobaye (ils admettent qu'il en est de même chez la femme) et d'autre part une modification de l'état du mucus cervical qui s'épaissit et devient imperméable aux spermatozoïdes.

D. Méthodes d'étude

On commencera par l'examen visuel du col au spéculum. On

notera l'aspect général du col, de la glaire et des sécrétions vaginales. On effectuera tous les prélèvements de routine : prélèvement bactériologique et cytologique du contenu cervical.

Un badigeonage du col à l'acide acétique montre les limites des zones dystrophiques, surtout le lugol les fera apparaître en zones iodonégatives ; sur une multipare on examinera les cinq à dix premiers millimètres de l'endocol, on aura ainsi une observation possible de la limite entre épithélium pavimenteux et cylindrique par la limite de la charge en glycogène. La colposcopie permet une étude plus précise du col : elle fait le diagnostic de l'ectopie (présence sur l'exocol de muqueuse cylindrique) et du remaniement (processus conduisant à la transformation d'un épithélium cylindrique en un revêtement malpighien au niveau de l'exocol). La colposcopie permet une biopsie plus précise chaque fois qu'elle est jugée nécessaire.

Le toucher n'apportera aucun renseignement sur ces lésions superficielles du col : elles n'ont aucun caractère de dureté, elles sont souples, elles ne saignent habituellement pas.

L'hystérosalpingographie enfin, si elle n'apporte que peu de renseignements sur le canal cervical lui-même, permettant l'étude de la cavité endométriale, décèlera, le cas échéant, une lésion utérine majeure associée.

Il est à noter que si les frottis de cytodétection offrent un intérêt considérable dans le cas de lésions telles que l'épithélioma intraépithélial ou l'épithélioma invasif, ils n'apportent pas de renseignements pour les lésions dystrophiques à noyaux réguliers et moins encore sur les métaplasies qui sont des découvertes de l'histopathologie.

C'est l'histopathologie, en effet, qui fera le diagnostic des lésions dystrophiques. Rappelons ici que d'une part la va-

leur de l'étude histopathologique dépend pour beaucoup de la qualité du prélèvement et de la fixation, et que, d'autre part qu'une biopsie négative signifie simplement que le prélèvement ne comportait aucun aspect pathologique et ne préjuge en rien de ce qui en est pour le reste du col. La clinique doit imposer d'autres prélèvements voire une exérèse biopsique.

E. Lésions

Nous nous limiterons volontairement ici à ne décrire brièvement que les lésions dystrophiques localisées (la métaplasie pavimenteuse entre dans ce chapitre), l'épithélium intra-épithélial parce que comme celles-ci son diagnostic est uniquement histopathologique, et enfin l'épithélioma invasif du col parce que d'une part certains auteurs (tels que Regaud, Gricouroff et Villéla en 1933) ont pensé que la métaplasie pavimenteuse endocervicale pouvait en être une forme de début, et que, d'autre part certaines métaplasies pavimenteuses très actives s'étendent jusque dans les glandes endocervicales les plus profondes, ont pu et peuvent toujours être confondues avec lui dans ses formes limitées et débutantes.

Dystrophies

Elles comportent toujours une disparition brusque (ou du moins une diminution importante) de la charge en glycogène de l'épithélium pavimenteux cervical et se traduisent donc cliniquement par une zone iodo-négative à contours nets au test de Schiller.

Avec R. Moricard, on peut ranger sous ce chapitre les lésions cervicales non cancéreuses suivantes :

- Métaplasie pavimenteuse de l'épithélium cylindrique endocervical :

Elle correspond à la différenciation d'un épithélium cylin-

drique endocervical :

Elle correspond à la différenciation d'un épithélium cylindrique en un épithélium pavimenteux (R. Moricard 1952). Elle ne se présente pas tout à fait de la même façon selon qu'elle porte sur l'épithélium endocervical de surface ou sur l'épithélium glandulaire.

Pour l'épithélium de surface quand la différenciation métaplasique pavimenteuse est fruste, elle est relativement facile à reconnaître : au bord du canal cervical on trouve reposant sur la membrane basale réticulaire une ou plusieurs assises de cellules d'aspect pavimenteux recouvertes par une assise à peu près continue de cellules cylindriques mucipares ; l'épaisseur de l'ensemble n'excédant pas 150 microns. Quand les assises pavimenteuses sont plus nombreuses on peut noter d'une part une hypéracanthose modérée et d'autre part une discontinuité de l'assise cylindrique mucipare de surface. Il est des cas enfin où l'épithélium métaplasique est d'une épaisseur comparable à celle d'un épithélium pavimenteux normal de l'ordre de 350 microns. On le reconnaîtra à sa basophilie, à la régularité des structures nucléaires et nucléolaires, à l'absence ou à la rareté des mitoses qui, lorsqu'elles existent sont profondes et normales, à la moindre différenciation des couches superficielles, à la quasi absence de charge en glycogène et surtout à la présence en surface ou en son sein de traces de sécrétion muqueuse que l'on mettra en évidence par les colorants spécifiques.

Quand la différenciation métaplasique pavimenteuse porte sur l'épithélium cylindrique des glandes endocervicales le diagnostic demeure encore facile tant que l'épithélium métaplasique n'est pas trop épais et surtout que la lumière glandulaire n'est pas comblée ; on trouve dans ces cas, reposant sur la membrane basale réticulaire une ou plusieurs assises de cellules d'aspect pavimenteux recouvertes par une assise de cellules cylin-

driques mucipares circonscrivant la lumière glandulaire qui contient une plus ou moins grande quantité de produits de sécrétion muqueuse. Par contre, quand l'épithélium pavimenteux métaplasique atteint une épaisseur telle qu'il comble la lumière des glandes, l'ensemble a un aspect équivalent à celui d'un épithélioma basocellulaire invasif où les mitoses sont absentes. Dans ces cas le diagnostic est rendu possible par : la régularité des structures nucléaires et nucléolaires, l'intégrité de la membrane basale réticulaire, et surtout la mise en évidence, par les colorants spécifiques, de traces de sécrétion muqueuse centrant les nodules d'épithélium métaplasique.

- Leucoplasie régulière de l'épithélium pavimenteux cervical :

L'épithélium pavimenteux stratifié comportant en plus dans les couches superficielles un stratum granulosum avec zone de kératinisation superficielle, c'est-à-dire une zone de desquamation avec des cellules anuclées kératinisées.

- Dysplasie régulière :

Peu de modifications de structure ; la lésion essentielle est la brusque disparition de la charge en glycogène. Ces deux lésions sont dites régulières car les structures nucléaires et nucléolaires restent régulières, il n'y a pas de mitoses dans les couches superficielles de l'épithélium et s'il y a une hyperacanthose elle est généralement discrète.

- Leucoplasies irrégulières :

Elles sont en général hyperkératinisées, le stratum granulosum est élargi et ses cellules comportent sur plusieurs couches des masses basophiles nombreuses et volumineuses, il existe enfin une nette hyperacanthose.

- Dysplasies irrégulières :

Il n'y a pas de différenciation des couches superficielles,

il existe une anaplasie, les noyaux sont relativement volumineux, souvent très basophiles, quelquefois géants, on peut noter un certain degré d'hypéracanthose. Mais surtout il n'y a pas de prolifération épithéliale superficielle anormale : les mitoses sont rares, en règles normales et ne se voient que dans les couches profondes de l'épithélium.

Ces lésions irrégulières font transition avec l'épithélium intra-épithélial et dans certains cas on peut sur un prélèvement hésiter entre les unes et les autres, et, pour trancher il peut être nécessaire de répéter les prélèvements.

Epithélioma intra-épithélial

Les critères de définition sont ici encore uniquement histopathologiques : limite nette avec l'épithélium normal, disparition du glycogène, basophilie, anaplasie, prolifération anormale (mitoses nombreuses, présentes dans toutes les couches de l'épithélium, anomalies positionnelles fusoriales des chromosomes à la métaphase) avec désorganisation de l'épithélium, enfin intégrité de la membrane basale réticulaire et absence d'invasion. C'est là le point essentiel, en effet, la lésion reste strictement intra-épithéliale.

Epithélioma invasif

Ici, point très important, la clinique apporte en général des éléments de diagnostics : tumeur bourgeonnante ou infiltrante, saignant facilement, souvent ulcérée, augmentant de volume le col qui est induré. L'histopathologie note la disposition anarchique de cordons épithéliomateux ; les cellules sont de forme et de taille variables, leur cytoplasme est très basophile, les noyaux sont nettement augmentés de volume, bourgeonnants, la chromatine y est dense et irrégulière, le ou les nucléoles gros, les mitoses sont souvent nombreuses et présentent des anomalies qualitatives multiples, le stroma enfin, est infiltré d'éléments

à prédominance lymphoplasmocytaire. Selon le type cellulaire dominant on parlera d'épithélioma spinocellulaire, basocellulaire ou intermédiaire.

On voit donc que ce n'est pas cette lésion telle qu'elle est décrite plus haut qui peut nous intéresser ici, mais sa forme débutante, limitée à quelques millimètres, qui peut dans certains cas être discutée un temps devant une importante métaplasie pavimenteuse, surtout si celle-ci comporte quelque irrégularité nucléaires.

MATERIEL D'ETUDE - TECHNIQUES

--:--:--:--:--:--

A. Matériel d'étude

Nous avons étudié tous les cas de métaplasie pavimenteuse de l'épithélium endocervical qui ont été vus en dix ans (du premier janvier 1960 au 31 décembre 1969) au Laboratoire d'hormonologie et Cytologie Expérimentale (Professeur Associé René Moricard) à la Clinique Chirurgicale Gynécologique de la Faculté de Médecine de Paris (service du Professeur Jacques Huguier, Hôpital Broca).

Notre étude porte sur 209 femmes. Nous avons jugé préférable de raisonner tout au long de cette étude sur des patientes plutôt que sur des prélèvements positifs car la métaplasie n'étant pas une maladie stricto-sensu, sa constatation n'a pas forcément conduit à un traitement curatif. Il n'est donc pas possible de considérer comme nouveau cas ou comme rechute chaque fois que chez une même patiente la lésion est découverte à deux reprises.

Nous avons examiné 302 prélèvements dont 89 sont des pièces d'exérèse chirurgicale (col isolé, utérus ...) et 213 obtenus par biopsie.

B. Techniques

a) Fixation

Depuis 1937 la fixation préconisée par Moricard à la clinique gynécologique à Broca est le Bouin alcoolique (alcool 80° saturé d'acide picrique 150 cm³, formol ordinaire à 40, 60 cm³ et acide acétique cristallisable 15 cm³). Cette fixation tire son intérêt technique de : très bonne fixation topographique ; assez bonne conservation des structures nucléaires,

des mitoses, des chromosomes et du fuseau ; bonne conservation quantitative de la charge et glycogène (mais déplacement intracellulaire du glycogène) ; possibilité de réaliser une coloration du réticulum par une imprégnation argentique dérivée de la technique de Bielschowsky (ceci n'est pas possible après fixation au Bouin aqueux ordinaire ou au sublimé).

b) Colorations réalisées sur une même pièce fixée au Bouin alcoolique :

- Mise en évidence du glycogène par la gomme iodée.

- Coloration trichrome au picroponceau S de Curtis : technique très simple d'exécution, le van Gieson modifié qui est l'hématoxyline de Weigert picroponceau S de Curtis a été introduit il y a plus d'un demi siècle par Champy à la Clinique Gynécologique. Nous avons utilisé le ponceau et l'hématoxyline de Geigy (Bâle). La solution d'hématoxyline de Weigert doit être vieillie de quelques mois. Au moment de l'emploi on réalise le mélange d'hématoxyline et de perchlorure de fer ; on colore ainsi les noyaux en noir, la coloration des chromosomes est très élective. Le picroponceau colore en jaune le cytoplasme. Les fibres du tissu conjonctif sont colorées en rouge.

L'imprégnation argentique du réticulum : R. Moricard a constaté que le traitement des coupes au borate de soude permet d'enlever l'acide picrique et de réaliser une très bonne imprégnation argentique du réticulum suivant une technique dérivée de celle de Bielschowsky. On peut ainsi réaliser une étude topographique précise de la membrane basale réticulaire, et tout spécialement de la répartition des fibrilles réticulaires au contact de l'épithélium pathologique ; ceci a un grand intérêt dans la recherche d'une invasion débutante dans l'étude de certaines lésions épithéliales.

- Bleu Alcian : Steedmann en 1950 introduisit l'usage du bleu Alcian 8 GS pour une coloration considérée comme spécifique

des mucines. Le bleu Alcian est une phtalocyanine au cuivre, hydro-soluble. Il colore électivement les mucopolysaccharides acides des mucines épithéliales et conjonctives en bleu. A condition de ne pas trop prolonger le temps de coloration, cette spécificité est relativement très rigoureuse. Pour le col de l'utérus, l'épithélium prenant le bleu Alcian est superposable à celui coloré par le périodique acide Schiff si on a fait précéder cette coloration d'une digestion enzymatique du glycogène par l'amylyse. La technique utilisée à Broca depuis une dizaine d'années est dérivée de celle de Pearse. Le mucus est coloré en bleu. On colore les noyaux en violet par l'hématoxyline de Harris. La rapidité et la simplicité d'exécution, la spécificité font de la coloration du mucus par le bleu Alcian une technique de choix.

c) Au total nous avons opté pour une fixation unique (le Bouin Alcoolique) et quatre colorations : la gomme iodée, la coloration trichrome hématoxyline de Weigert picroponceau S de Curtis, l'imprégnation argentique et le bleu Alcian. Les deux premières colorations ont été appliquées sur tous les prélèvements au fur et à mesure de leur réception au Laboratoire ; le bleu Alcian a été réalisé sur la grande majorité d'entre elles ; nous avons fait un tri de 26 prélèvements (les plus démonstratifs) sur lesquels nous avons effectués un van Gieson, imprégnation argentique et bleu Alcian.

ANALYSE STATISTIQUE

-:-:-:-

Nous avons étudié 302 prélèvements provenant de 289 patientes. Il nous a paru intéressant de faire une analyse statistique de la répartition selon l'âge, des motifs de consultation ou des circonstances de découverte, du siège des métaplasies pavimenteuses de la fréquence de l'inflammation, des lésions associées et enfin de certains critères d'appréciation de l'évolution.

A. Répartition selon l'âge

Nous avons commencé par étudier la répartition, selon l'âge, du nombre de femmes ayant présenté des lésions de métaplasie pavimenteuse. Nous avons ainsi pu établir la représentation graphique de cette répartition (fig. 1).

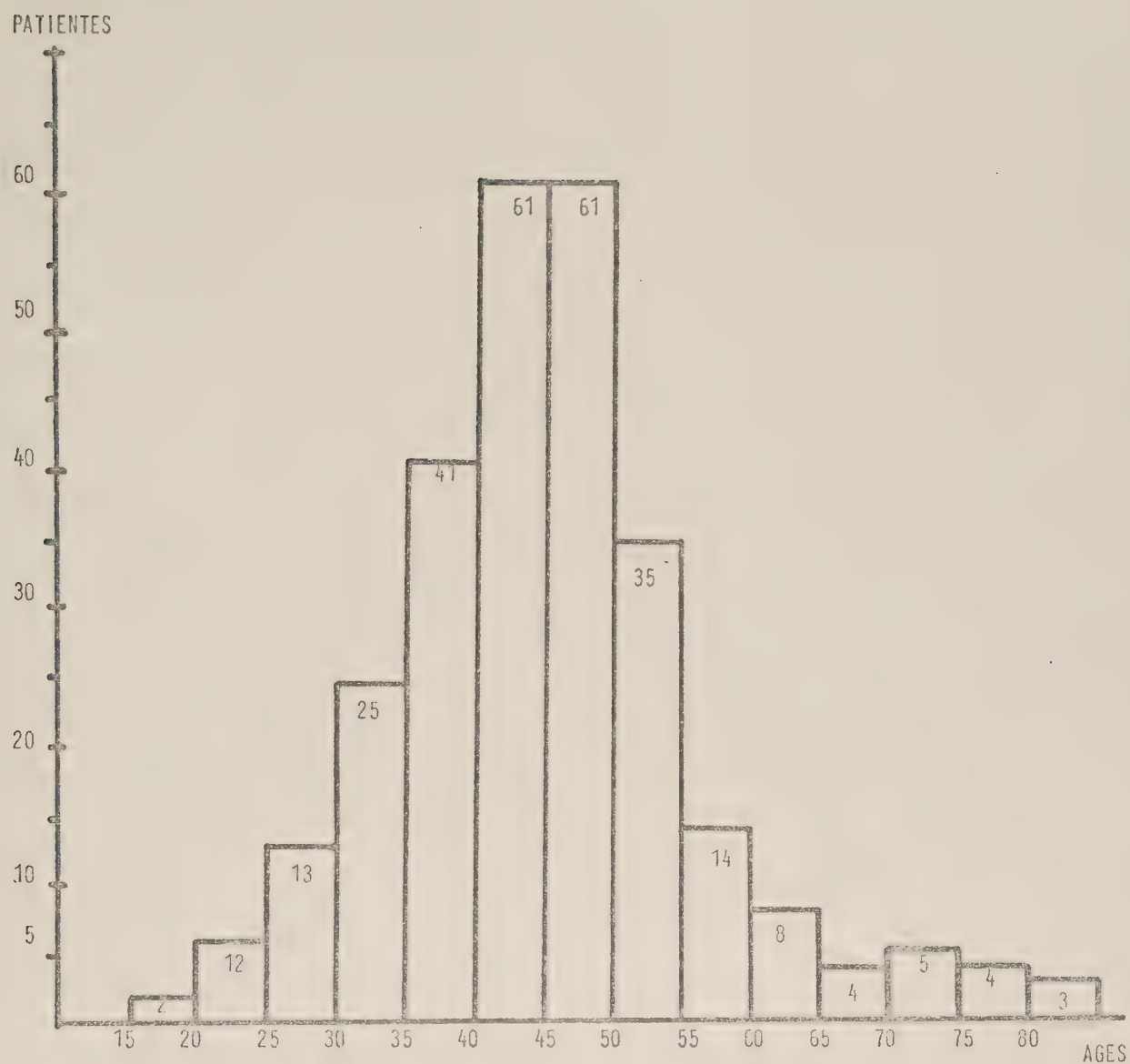
Nous avons ensuite établi de la même manière un diagramme représentant la répartition selon l'âge, du nombre de femmes ayant eu un prélèvement portant sur le col de l'utérus du premier janvier 1960 au 31 décembre 1969 (fig. 2).

Nous avons aussi représenté simultanément (fig. 3) les deux courbes de répartition.

Nous avons enfin calculé pour chaque tranche d'âge en pourcentage, le rapport du nombre de femmes porteuses de métaplasies pavimenteuses au nombre de femmes ayant eu au moins un prélèvement cervical. Nous avons représenté la variation selon l'âge de ce rapport, exprimé en pourcentage, en figure 4.

Avant toute interprétation il convient de noter que l'hôpital Broca ne comportant pas de service d'hospitalisation d'enfants, on comprend qu'il ne nous a pas été possible d'étudier le cas de patientes âgées de moins de quinze ans.

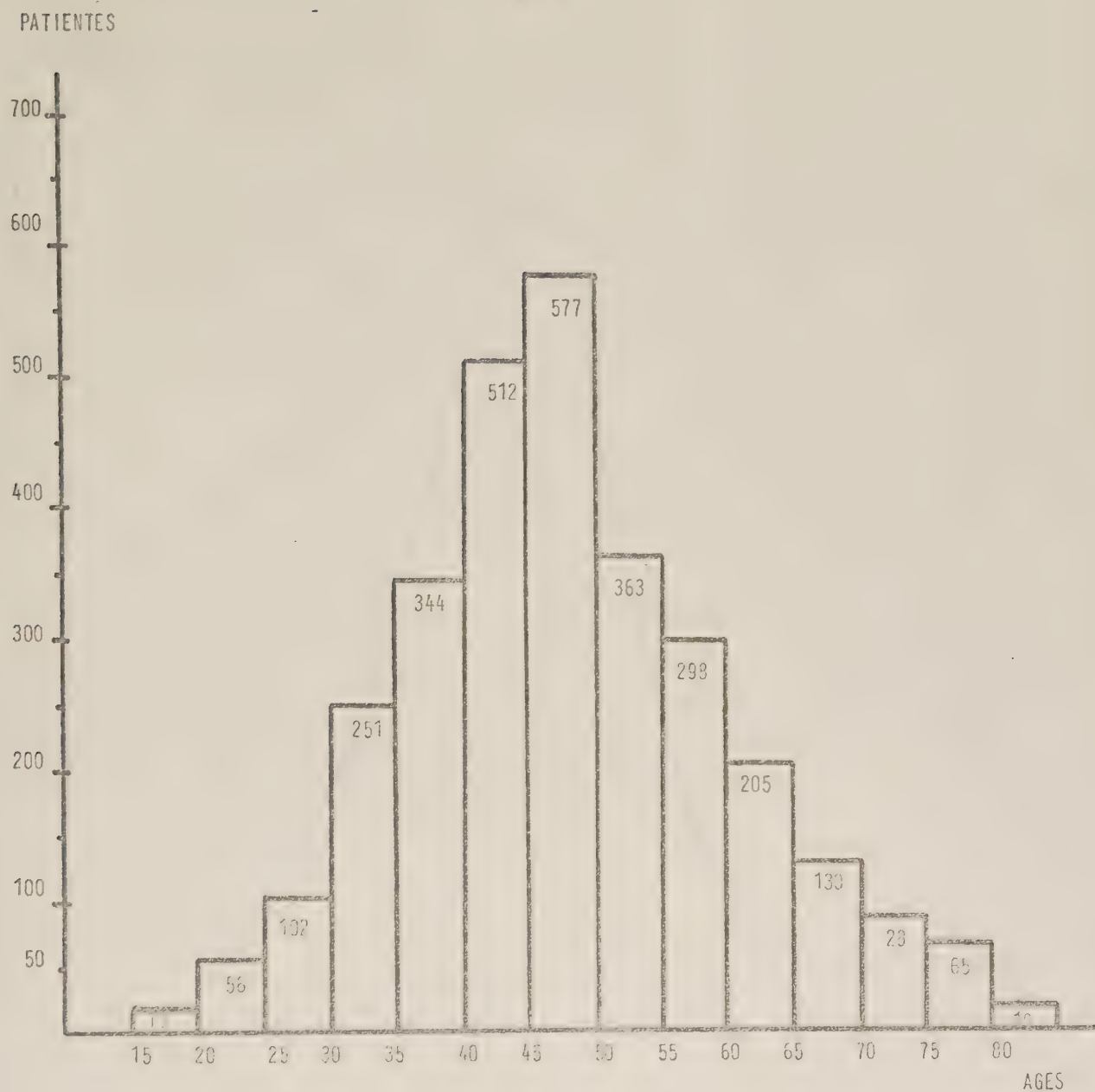
Fig.: 1



Distribution du nombre de cas de métaplasie pavimenteuse cervicale selon l'âge des patientes du 1.1.60 au 1.12.69

Age non noté : 7 cas

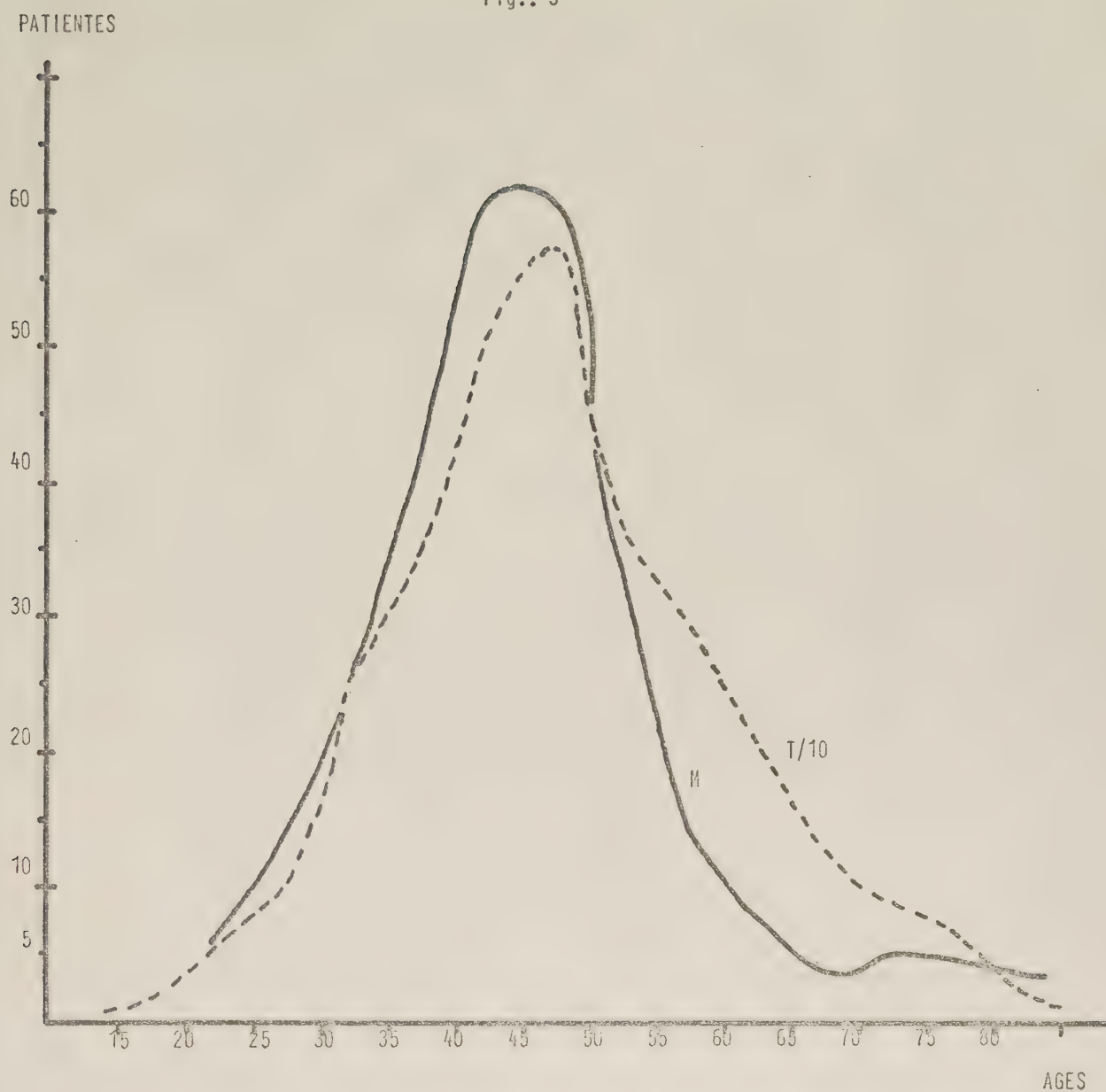
Fig.: 2



Distribution selon l'âge du nombre de patientes ayant eues prélèvements
cervicaux du 1.1.60 au 31.12.69

Age non noté : 93 cas

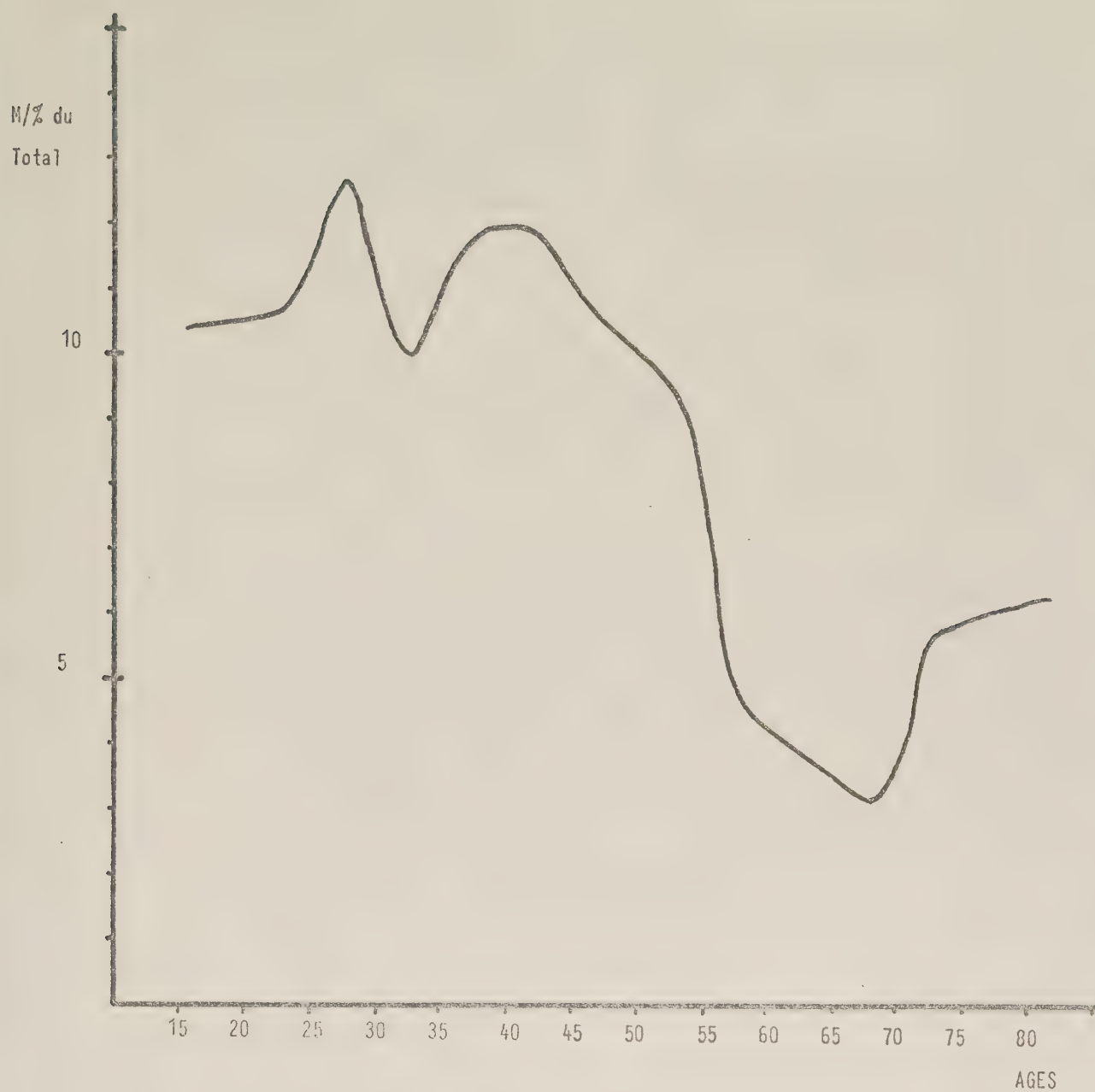
Fig.: 3



Représentation de la distribution selon l'âge :

- en trait plein des cas de métaplasie pavimenteuse = M
- en trait discontinu du nombre (divisé par 10) de patientes ayant eu des prélèvements cervicaux = T/10

Fig.: 4



Représentation de la variation selon l'âge du pourcentage de cas-métaplasies pavimenteuses par rapport au nombre de femmes ayant eu des prélèvements cervicaux.

De ces quatre graphiques il nous semble possible de conclure que :

- a) La répartition, selon l'âge, du nombre de femmes examinées porteuses de métaplasies pavimenteuses n'est pas superposable à celle du nombre de l'ensemble des femmes ayant eu un prélèvement cervical. La moyenne d'âge est dans le premier cas proche de 44 ans alors qu'elle est de 47, 48 ans dans le second. Enfin, près de 86 pour cent des femmes, porteuses de métaplasies pavimenteuses, que nous avons étudiées sont âgées de moins de 55 ans alors que cela n'est pas le cas pour environ 73 pour cent de l'ensemble des femmes ayant eu un prélèvement cervical.
- b) La période paraménopausique est celle à laquelle correspond l'âge de la majorité des femmes examinées porteuses de métaplasies pavimenteuses. C'est aussi à cette période que correspond l'âge de la majorité des femmes ayant eu des prélèvements cervicaux. En effet, si nous considérons que cette période paraménopausique s'étend de 40 à 55 ans, nous notons que près de 56 pour cent des femmes examinées porteuses de métaplasies pavimenteuses sont dans cette fourchette d'âge, et que c'est aussi le cas de près de 48 pour cent des femmes ayant eu un prélèvement cervical.
- c) Les métaplasies pavimenteuses sont des lésions surtout fréquentes chez la femme en période d'activité génitale et autour de la ménopause : en effet, l'étude de la variation selon l'âge du pourcentage de femmes porteuses de métaplasies pavimenteuses par rapport au nombre de femmes ayant eu au moins un prélèvement cervical montre que : d'une part, ces lésions s'observent chez 10 à 13 pour cent des femmes examinées ayant moins de 50 ans, et, seulement chez 3 à un peu plus de 6 pour cent de celles âgées de plus de 55 ans. On peut noter aussi que la portion de la courbe située avant l'âge de 50 ans comporte deux pics. Le premier à près de 13

pour cent situé entre 25 et 30 ans semble bien correspondre à la phase de plus grande activité génitale ; le second à près de 12 pour cent semble lui bien correspondre au temps précédant immédiatement la ménopause.

- d) Enfin sur cette même courbe de variation selon l'âge du pourcentage de cas de métaplasies pavimenteuses par rapport au nombre de femmes examinées, la remontée de près de 3 pour cent à près de 6 pour cent vers l'âge de 65-70 ans semble devoir être attribuée au prolapsus génitaux séniles où nous le verrons plus bas, les métaplasies pavimenteuses endocervicales ne sont pas rares.

B. Motifs de consultation ou circonstances de découverte.

A partir des renseignements cliniques, concernant les 289 patientes porteuses de métaplasies pavimenteuses, qui nous furent communiqués lors de la demande d'examen histopathologique, nous avons pu dresser le tableau suivant :

.../...

Métrorragies	86	cas
Méno-métrorragies	12	cas
Ménorragies	11	cas
Irrégularités menstruelles	2	cas
Aménorrhée	3	cas
Leucorrhée	14	cas
Hydrorrhée	1	cas
Douleurs pelviennes	11	cas
Stérité	1	cas
Prurit vulvaire	1	cas
Surveillance systématique	2	cas
Découverte à l'examen de pièces opératoires	40	cas
(dont sur col ôté pour cure de prolapsus)	15	cas
Pas de renseignements particuliers communiqués	105	cas

L'étude de ce tableau permet essentiellement de remarquer :

a) La métaplasie pavimenteuse a été découverte 40 fois (soit près de 14 % de l'ensemble de nos 289 cas) à l'examen de pièces opératoires après intervention pour kyste ovarien, myomes, prolapsus par exemple, c'est-à-dire alors que rien n'avait attiré l'attention sur le col et où l'ablation du col a été faite pour des raisons de principe ou de technique opératoire (hystérectomie totale, cure de prolapsus).

b) Les saignements anormaux ont été la cause majeure de consultation puisqu'avec 119 cas soit 41 % de l'ensemble elles laissent assez loin l'ensemble des manifestations inflammatoires pelvi-génitales (26 cas soit près de 9 % de l'ensemble des cas de métaplasies pavimenteuses cervicales).

C. Siège des métaplasies pavimenteuses.

Dans 154 cas, soit un peu plus de 53 % de l'ensemble, la métaplasie pavimenteuse siégeait dans le canal endocervical, portant soit sur l'épithélium de surface, soit sur l'épithélium glandulaire, soit sur les deux à la fois.

Dans 103 cas, soit un peu moins de 36 % de l'ensemble, la lésion était découverte au niveau d'un polype endocervical. Nous avons par ailleurs calculé que près de 15 % des polypes examinés comportent des lésions de métaplasie pavimenteuse.

Dans 32 cas, soit près de 11 % de l'ensemble, c'est sur l'exocol, au niveau des zones d'ectopie ou de remaniement, que siégeait la métaplasie pavimenteuse.

Ces éléments relatifs au siège des lésions de métaplasie pavimenteuse cervicale sont récapitulés dans le tableau suivant :

.../...

Endocol	154	cas
Polype endocervical	103	cas
Exocol (ectopie, zone de remaniement)	32	cas

D. Fréquence de l'inflammation.

Pour affirmer l'inflammation, nous avons exigé la constatation d'une nette infiltration à polynucléaires, à plasmocytes et également à lymphocytes du tissu conjonctif sous-jacent à la zone de métaplasie pavimenteuse.

Il en fut ainsi pour 49 cas, soit près de 17 % de l'ensemble des patientes étudiées.

E. Lésions associées.

L'étude des lésions associées aux métaplasies pavimenteuses cervicales nous a permis d'établir le tableau suivant :

Nous n'avons considéré que les lésions de l'appareil génital.

.../...

Prolapsus génitaux	16 cas
--------------------	--------

Lésions inflammatoires

Exulcérations cervicales	4 cas
--------------------------	-------

Salpingite	1 cas
------------	-------

Pyo-hydrosalpinx	3 cas
------------------	-------

Végétations vénériennes vulvaires	1 cas
-----------------------------------	-------

Tuberculose génitale	1 cas
----------------------	-------

Lésions épithéliales non cancéreuses

Zone d'ectopie ou de remaniement	36 cas
----------------------------------	--------

Dysplasies régulières	22 cas
-----------------------	--------

Dysplasies irrégulières	4 cas
-------------------------	-------

Leucoplasies régulières	10 cas
-------------------------	--------

Tumeurs bénignes

Myomes	32 cas
--------	--------

Kystes ovariens	6 cas
-----------------	-------

Endométriose génitale	4 cas
-----------------------	-------

Mole hydatiforme	1 cas
------------------	-------

Epithélioma intra-épithélial	6 cas
------------------------------	-------

Tumeurs malignes

Epithélioma invasif du col	2 cas
----------------------------	-------

Epithélioma cylindrique du corps	6 cas
----------------------------------	-------

L'étude de ce tableau permet de remarquer :

a) Les principales lésions de l'appareil génital féminin ont été retrouvées associées à des métaplasies pavimenteuses du col de l'utérus.

b) Avec 72 cas, soit 47 % des lésions associées, c'est les lésions épithéliales non cancéreuses qui furent le plus souvent rencontrées. Il s'agissait de 32 zones d'ectopie ou de remaniement, et de 32 lésions dystrophiques. Il convient de préciser que les zones d'ectopie ou de remaniement que nous avons rangées ici ne comportaient pas bien entendu de métaplasies pavimenteuses à leur niveau ; c'est donc 32 autres zones d'ectopie ou de remaniement qui étaient elles le siège de métaplasies pavimenteuses. Des lésions dystrophiques associées (dysplasies et leucoplasies), 4 seulement furent considérées irrégulières, il s'agissait de 4 dysplasies.

c) Les prolapsus génitaux, avec 16 cas, représentent près de 10 % des lésions associées aux métaplasies pavimenteuses cervicales. Cette association, qui est d'ailleurs bien connue, fut notée pour un peu plus de 5,5 % de l'ensemble des cas de métaplasies pavimenteuses que nous avons étudiés.

d) Des lésions inflammatoires ou infectieuses furent notées dans 10 cas seulement, ce qui représente un peu plus de 6 % des lésions associées aux métaplasies pavimenteuses.

e) Epithélioma intra-épithélial et métaplasie pavimenteuse furent associés dans 6 cas. Nous avons calculé que ceci correspond à près de 4 % des lésions associées aux métaplasies pavimenteuses cervicales. Il est à noter que ces cas représentent un peu moins de 8 % de l'ensemble des épithéliomas intra-épithéliaux du col utérin décelés à Broca au cours des mêmes dix années sur lesquelles porte cette étude.

f) En ce qui concerne les cancers invasifs associés à

une métaplasie pavimenteuse cervicale nous avons relevé deux épithéliomas baso-cellulaires du col de l'utérus et six épithéliomas cylindriques du corps. Or, on sait la plus grande fréquence des cancers du col par rapport à ceux du corps de l'utérus. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait qu'à Broca il n'est, en général, pas pratiqué d'irradiations préopératoires dans le cas des épithéliomas cylindriques.

F. Critères d'appréciation de l'évolutivité

Comme pour toute lésion dystrophique cervicale, il est capital de chercher à savoir quelle peut être l'évolution des métaplasies pavimenteuses cervicales. Nous allons étudier ce problème en trois temps :

a) Dans l'impossibilité où nous sommes de donner une définition causale du cancer, celui-ci ne peut être reconnu que par un aspect morphologique relativement caractéristique et par son évolution clinique. L'aspect des noyaux, la présence, le siège, la structure des mitoses, et, chaque fois que cela paraît nécessaire, l'étude de la membrane réticulaire et de l'activité sécrétoire des cellules mucipares sont les éléments morphologiques principaux qui, quand ils sont franchement pathologiques, peuvent faire interpréter comme très probablement maligne une métaplasie pavimenteuse. Sur les 289 cas étudiés, 11 (4 %) comportaient des noyaux de taille irrégulière ; 5 de ces cas (2 %) présentaient des mitoses. Dans 3 de ces 5 cas les mitoses étaient morphologiquement normales et situées dans les couches profondes de l'épithélium pavimenteux métaplasique, c'est-à-dire près de la membrane basale réticulaire. Seuls donc 2 cas (0,7 %) ont été interprétés comme étant en cours de dégénérescence maligne ; les irrégularités nucléaires étaient multiples ; les mitoses franchement pathologiques, multipolaires, avec des chromosomes en

précession, étaient notées dans toute l'épaisseur de la lésion ; l'imprégnation argentique révélait la dispersion des fibres réticulaires au contact de l'épithélium métaplasique ; le bleu al-cian, actuellement considéré comme étant un colorant spécifique de certaines mucines, n'a pas mis en évidence de sécrétion au niveau de la lésion.

b) Si, sur les critères morphologiques précités 2 des 289 cas de métaplasies pavimenteuses cervicales furent considérés en cours de transformation néoplasique, les 287 cas restants (plus de 99 %), ne pouvant sur ces mêmes critères être interprétés cancéreux ou en cours de cancérisation, furent en pratique considérés encore vraisemblablement bénins au moment de l'examen. Or, la preuve irréfutable de la bénignité d'une lésion ne peut être fournie que par son évolution : on admet qu'une lésion est "bénigne" si elle n'évolue pas habituellement comme un cancer. Il nous a donc paru capital de chercher à voir si l'étude de l'évolution de ces lésions pouvait être faite à partir de notre matériel de travail. Nous avons examiné un certain nombre de prélèvements histologiques postérieurs à la découverte de la métaplasie pavimenteuse. Ils concernaient 39 patientes. Pour deux de ces patientes, on découvrit ainsi l'existence d'une lésion maligne ; un épithélioma intra-épithélial du col utérin 2 ans après la découverte de la métaplasie pavimenteuse (cet épithélioma intra-épithélial était d'ailleurs associé à une métaplasie pavimenteuse endocervicale banale d'aspect et sans connections topographiques avec lui) ; un épithélioma cylindrique du corps utérin 2 ans après aussi. Pour les 248 patientes restantes trouvées porteuses de lésions de métaplasie pavimenteuse cervicale et, alors interprétées non cancéreuses, il ne fut par la suite pratiqué aucun prélèvement. Pour 86 de ces patientes la métaplasie pavimenteuse était associée à des lésions de l'appareil génital qui en nécessitèrent une exérèse chirurgicale plus ou moins large, comprenant le col utérin. Res-

tent 162 patientes. Certaines furent revues en consultation, mais l'état clinique n'a justifié aucune biopsie. Il est à noter que ce groupe de 162 patientes comprend la majorité de celles pour qui la lésion siégeait sur un polype dont l'ablation fut un mode de traitement. Il ne paraît pas possible à partir de ces éléments de porter une conclusion formelle quant à l'évolution des lésions de métaplasie pavimenteuse du col utérin. Même l'étude isolée du groupe de 39 patientes dont nous avons pu examiner des prélèvements postérieurs à la découverte de la métaplasie pavimenteuse ne permettrait pas des appréciations valables, le recul n'étant pour certains cas que de quelques mois et la surveillance n'ayant pas été faite selon des modalités conçues en prévision de cette étude, qui reste donc à faire. Il conviendra alors en vue d'une analyse statistique rigoureuse de l'évolution de ces lésions, d'organiser avec une méthodologie adéquate la surveillance d'un nombre significatif de cas.

c) Il nous semble malgré tout possible de tenter ici de répondre à la question de l'évolutivité de ces lésions. C'est seulement dans un peu moins de 0,7 % de l'ensemble des métaplasies pavimenteuses cervicales décelées à Broca en dix ans qu'il a été porté, sur des critères morphologiques, un diagnostic de dégénérescence maligne. Ce fait nous paraît bien significatif ; cette fréquence de transformation n'étant supérieure à celle de toute autre lésion cervicale bénigne, il nous semble raisonnable de considérer la métaplasie pavimenteuse du col utérin comme étant une lésion en général bénigne faisant bien partie des lésions cervicales dystrophiques non cancéreuses.

DISCUSSION

-:-:-

On reconnaît la métaplasie pavimenteuse cervicale à la présence d'îlots d'épithélium pavimenteux, plus ou moins bien différencié, en relation topographique étroite avec un épithélium cylindrique mucipare.

Dans la littérature de langue anglaise ces lésions sont nommées "squamous metaplasia", "epidermidalization", "epidermidization", "reserve cell hyperplasia", "squamous prosoplasia" et "squamocolumnar prosoplasia". Bien que concernant la même lésion, tous ces termes ne sont pas exactement synonymes. Ainsi "reserve cell hyperplasia" s'applique à certaines métaplasies frustes, ne comportant que quelques assises cellulaires sous-jacentes à une couche continue de cellules cylindriques mucipares, alors que "squamous prosoplasia" est réservé à des métaplasies pavimenteuses dont l'épaisseur est proche de celle de l'épithélium pavimenteux normal. De plus des noms comme "epidermidalization", "epidermidization" et "reserve cell hyperplasia" sont chacun liés à une conception physiopathologique de la genèse de ces lésions. Enfin, on décrit entre autres sous le terme "reserve cell hyperplasia" certains états de l'épithélium cervical qui pour nous ne sont pas des métaplasies pavimenteuses, nous y reviendrons.

Les métaplasies pavimenteuses de l'épithélium pavimenteux du col utérin sont des lésions très fréquentes, de l'ordre de 10 % de l'ensemble des prélèvements cervicaux, à Broca. Ce chiffre que nous trouvons important est pourtant bien inférieur à ceux que nous avons relevé dans la littérature : 41,5 % pour Haam et Old, 41 % pour Carmichael et Jeaffreson, 72 % pour Auerbach et Pund et 83 % pour Howard, Erickson et Stoddard. Cette

différence pourrait s'expliquer par les faits suivants : d'une part, la statistique de certains de ces auteurs comprend certains aspects de "reserve cell hyperplasia" et même les "reserve cell disorders" qui pour nous ne sont pas des métaplasies pavimenteuses ; d'autre part, la majorité de ces statistiques ont été établies sur des pièces d'hystérectomie alors que notre étude porte sur des prélèvements biopsiques aussi bien que sur des pièces d'exérèse chirurgicale.

Pour l'étude de ces lésions nous avons eu recours, après fixation au Bouin alcoolique, à quatre techniques de coloration : gomme iodée, coloration trichrome de van Gieson, bleu alcian et enfin imprégnation argentique des fibres réticulaires selon une méthode dérivée de celle de Bielschowsky. Il est capital de noter que ces quatre colorations sont réalisées à partir d'un même prélèvement à la condition qu'il soit fixé en Bouin alcoolique.

La gomme iodée a montré le caractère franchement glycogène négatif de la grande majorité des métaplasies pavimenteuses que nous avons pu étudier. Dans quelques rares cas la gomme iodée a mis en évidence une certaine charge en glycogène, celle-ci fut le plus souvent minime. Cette constatation est en contradiction avec les thèses de Fluhmann et de Haam : pour eux l'épithélium pavimenteux métaplasique, à partir d'une certaine épaisseur, devient en tous points semblable à l'épithélium pavimenteux exocervical normal et comporte donc une forte charge en glycogène. Il convient de noter que pour la mise en évidence du glycogène, ces auteurs n'ont pas recours à la gomme iodée mais à la réaction à l'acide périodique-Schiff. Cette dernière, révélant à la fois la présence du glycogène et de certaines mucines sécrétées par les cellules cervicales mucipares, il nous semble préférable de recourir à la gomme iodée pour la mise en évidence du glycogène et au bleu alcian pour les mucines. Ces

deux réactions sont réalisables simultanément sur une même lame, le glycogène apparaît alors en marron et les mucines en bleu-vert.

Hormis les rares cas de dégénérescence maligne, le bleu alcian a toujours révélé au niveau des zones de métaplasie pavimenteuse l'existence d'une sécrétion muqueuse si minime fût-elle. Cette même réaction quand elle est réalisée sur l'épithélium pavimenteux normal, dysplasique, leucoplasique, ou cancérisé se révèle totalement négative.

L'imprégnation argentique des fibres réticulaires n'a montré de dispersion de celles-ci au contact de l'épithélium métaplasique que dans les cas où il a été conclu sur des critères morphologiques nucléaires et mitotiques à sa dégénérescence maligne. Dans tous les autres cas et ils constituent la règle, la membrane basale réticulaire se révéla régulière et continue.

Les métaplasies pavimenteuses cervicales sont très superficielles habituellement et de l'ordre d'un demi millimètre d'épaisseur. La clinique ne peut en aucun cas en faire le diagnostic.

Plusieurs auteurs dont Bajardi, de Brux et Dupré-Froment, Glatthaar, Haam, Koss ont décrit des aspects de frottis cervicaux qui seraient assez caractéristiques de la présence de métaplasies pavimenteuses. La grande majorité des patientes que nous avons étudiées ont eu des frottis de cytodétection. Ceux-ci furent essentiellement de classe II (classification de Papanicolaou), c'est-à-dire de type inflammatoire, bénin et donc d'une grande banalité. Si donc les frottis de cytodétection sont un temps majeur de tout examen gynécologique, nous ne pensons pas qu'ils interviennent en pratique dans le diagnostic des métaplasies pavimenteuses cervicales. Seule l'histopathologie en fera la découverte.

Dans la grande majorité des cas c'est un diagnostic relativement simple, fait sur la lame colorée par le van Gieson et

confirmé par l'examen de celle colorée par le bleu alcian.

Ce diagnostic peut par contre être plus délicat dans le cas de métaplasies pavimenteuses étendues siégeant au niveau de l'épithélium des glandes situées en profondeur dans le tissu conjonctif endocervical. Sur le van Gieson certains aspects peuvent conduire à discuter un épithélioma baso-cellulaire débutant à noyaux réguliers et où les mitoses sont absentes. Dans ces cas la preuve de la nature métaplasique pavimenteuse de la lésion est fournie par le bleu alcian qui révèle la présence de traces de sécrétion muqueuse à son niveau, l'imprégnation argentique montrant la persistance d'une limite précise entre tissu conjonctif et épithélium pavimenteux métaplasique. Moricard a présenté de telles lésions au cours d'une réunion d'anatomo-pathologistes tenue à Broca en 1951 (Lacassagne, de Brux, Delarue, Gricouroff, Huguenin, Moulonguet et Oberling). Il a ainsi démontré combien, si on se contente des techniques habituelles de coloration, même pour des anatomo-pathologistes dont l'autorité est universellement reconnue, il peut être difficile d'obtenir l'unanimité d'interprétation sur de tels aspects de lésions qui sont pourtant banales et généralement bénignes. C'est le recours à la coloration par le bleu alcian qui permet d'affirmer la nature métaplasique de la lésion et donc d'éliminer un diagnostic, porté à tort, d'épithélioma baso-cellulaire invasif. Il est aisé de se rendre compte de l'importance de ce fait, tant pour la malade que pour la juste appréciation de la fréquence des cancers invasifs du col utérin et de l'efficacité des thérapeutiques qui leur sont opposées.

La définition des métaplasies pavimenteuses telle que nous l'avons donnée plus haut nous conduit à envisager essentiellement deux diagnostics différentiels. Dans les deux cas la discussion est centrée par la présence d'un épithélium pavimenteux siégeant dans une glande cervicale sous une assise de cellules cylindriques muciapres ou en contact direct avec elle. Dans le

premier cas il s'agit d'un épithélium pavimenteux normal : il est moins basophile que ne le serait un épithélium pavimenteux métaplasique, bien chargé en glycogène et on retrouve parfaitement à son niveau les cinq couches qu'on décrit à tout épithélium pavimenteux exocervical. De tels aspects peuvent être vus sur des cols qui ont été le siège d'une ulcération par exemple, et où à la faveur des processus de cicatrisation des lambeaux d'épithélium pavimenteux exocervical ont été emprisonnés dans certaines glandes. Dans le deuxième cas il s'agit d'un épithélioma intraépithélial siégeant dans une glande endocervicale, où il s'insinue sous l'épithélium cylindrique mucipare. Ici aussi le diagnostic est aisé, l'épithélioma intraépithélial présentant une activité proliférative et mitotique qu'on ne voit en règle pas dans une métaplasie pavimenteuse. On peut par contre, parfois discuter une métaplasie pavimenteuse en cours de dégénérescence maligne. Là encore, il est en général possible de trancher : dans une glande cervicale, la métaplasie pavimenteuse quand elle est cancérisée, n'est ni sous-jacente à une assise de cellules mucipares, ni en contact avec des portions d'épithélium cylindrique normal. De plus la membrane basale réticulaire est intacte dans le cas d'un épithélioma intraépithélial.

Si les métaplasies pavimenteuses cervicales ont été, un temps, considérées par de nombreux auteurs comme étant des cancers incipiens, pratiquement tous actuellement s'accordent à reconnaître qu'il s'agit là de lésions très généralement bénignes. Bien que, au cours de cette étude, il nous ait été impossible d'apporter par une analyse rigoureuse de leur évolution, la preuve formelle de cette bénignité à long terme, nous pensons avoir fourni des arguments qui vont bien dans ce sens. Nous avons relevé, sur les 289 cas étudiés, deux cas qui ont été interprétés en cours de dégénérescence maligne. Si l'un est

indiscutablement une métaplasie pavimenteuse cervicale dégénérée, on peut pour le second discuter du siège cervical ou corporéal de cette métaplasie pavimenteuse qui présente des signes manifestes de cancérisation. Comme il ne nous a pas été possible de regrouper suffisamment d'arguments pour trancher, nous avons préféré dans notre statistique considérer ce cas comme étant une métaplasie pavimenteuse cancérisée de siège cervical. Nous arrivons ainsi à une fréquence de dégénérescence maligne un peu inférieure à 0,7 %. En excluant de cette statistique le cas litigieux cette même fréquence devient un peu supérieure à 0,3 %. Quoi qu'il en soit ce qu'il est important de noter ici, c'est que cette fréquence est de toute façon très faible. Dans tous les cas elle n'est pas supérieure à la fréquence de cancérisation de toute lésion cervicale bénigne. La métaplasie pavimenteuse ne doit donc pas être considérée comme étant un état précancéreux au sens classique du terme. Nous pensons que la métaplasie pavimenteuse au même titre que toute lésion cervicale dystrophique ou inflammatoire, quelle qu'en soit sa cause, crée une réelle facilitation à l'apparition ultérieure d'un cancer du col utérin. Il conviendra donc de toujours traiter soigneusement ces lésions bénignes et ainsi, reconstituant l'intégrité de l'épithélium cervical, on réalisera comme cela est largement démontré, une excellente prophylaxie du cancer du col de l'utérus.

De nombreux auteurs, étudiant soit les métaplasies pavimenteuses soit l'épithélioma intra-épithélial au niveau du col de l'utérus, ont noté que l'association de ces lésions se rencontre avec une très grande fréquence : jusqu'à 70 % voire 90 % (Hinselmann, Glatthaar, Haam). Certains, comme Hinselmann, en concluent que la métaplasie pavimenteuse de l'épithélium cylindrique endocervical serait un stade de la genèse de l'épithélioma intra-épithélial au niveau de la zone de jonction pavimento-cylindrique. Par contre, pour d'autres, dont Fluhmann, la métaplasie pavimenteuse étant un phénomène banal constaté sur un très

grand nombre de cols utérins, rien ne permet de penser qu'elle intervient dans la genèse de l'épithélioma intra-épithélial. En ce qui nous concerne, nous avons noté cette association dans près de 4 % de l'ensemble des cas de métaplasies pavimenteuses et dans un peu moins de 8 % des épithéliomas intra-épithéliaux décelés à Broca au cours des dix années qui nous concernent. Ainsi, nous n'avons pas trouvé plus souvent des métaplasies pavimenteuses sur les cols porteurs d'un épithélioma intra-épithélial que sur l'ensemble des cols examinés. La différence entre les chiffres auxquels nous avons aboutis et ceux relevés dans la littérature pourrait s'expliquer une fois encore par le fait que la grande majorité de ces auteurs groupent avec les métaplasies pavimenteuses proprement dites (pour des raisons liées avec à la conception physiopathologique qu'ils ont de ces lésions) certains aspects de "reserve cell hyperplasia" ainsi que les "reserve cell disorders". Nous pensons donc qu'on peut, avec Carmichael et Jeaffreson et aussi avec Fluhmann, considérer qu'il n'y a actuellement aucune raison de rattacher certaines métaplasies pavimenteuses à l'évolution d'un épithélioma intra-épithélial.

La genèse des métaplasies pavimenteuses cervicales est un problème non élucidé et toujours très controversé. On sait que "la métaplasie est un phénomène tissulaire qui consiste en la transformation d'un tissu différencié en un tissu différencié d'un autre caractère, normal en lui-même, anormal seulement par sa localisation" (Roussy, Leroux et Oberling), traduisant classiquement un processus d'adaptation tissulaire.

Pour expliquer les modalités de cette transformation deux types de mécanismes ont été proposés : la métaplasie directe, préconisée par Virchow, c'est la transformation directe d'un tissu différencié en un autre tissu différencié ; la métaplasie indirecte, dans ce cas, à l'origine du tissu méta-

plasique seraient de jeunes cellules indifférenciées qui pourraient acquérir en évoluant une structure différente de celle qu'elles acquièrent habituellement.

Pour voir ce qu'il pourrait en être au niveau de l'épithélium cervical il faut se référer à l'acquisition fondamentale de la biologie expérimentale suivante. L'action oestrogène peut chez certains rongeurs à partir des cellules de la couche basale, déterminer la formation soit d'un épithélium cylindrique mucipare, soit d'un épithélium pavimenteux kératinisé. Il est très important de constater qu'une cellule une fois constituée en cylindrique ou pavimenteuse ne peut se transformer en respectivement pavimenteuse ou cylindrique, une telle transformation présupposant un bouleversement radical des divers métabolismes et plus particulièrement ici de celui du soufre. Dans le cas des cellules pavimenteuses cervicales celui-ci aboutit à la formation de ponts disulfures très solides alors que dans le cas des cellules cylindriques mucipares le métabolisme du même soufre conduit à la synthèse de mucoprotéines sulfate. En ce qui concerne donc les métaplasies pavimenteuses de l'épithélium cylindrique cervical, on comprend que seul soit envisageable un processus de métaplasie indirecte. Avec Fluhmann, de nombreux auteurs pensent que ces lésions pourraient avoir à leur origine la prolifération des petites cellules qu'il est possible de voir, çà et là, au niveau de l'épithélium cervical cylindrique, entre la membrane basale réticulaire et l'assise de cellules mucipares. Ces petites cellules sont le plus souvent nommées cellules de réserve. Fluhmann a décrit six stades à la différenciation métaplasique pavimenteuse à partir des cellules de réserve, les premiers correspondant à ce que les auteurs de langue anglaise nomment "reserve cell hyperplasia" c'est-à-dire la constatation, sous une assise continue de cellules cylindriques mucipares, de ces cellules de réserve disposées en une ou plusieurs couches.

Si cette hypothèse paraît séduisante, elle n'a pas encore reçu confirmation. En effet, alors que dans un épithélium pavimenteux exocervical normal on peut noter la présence de mitoses au niveau des couches C1 et C2, les mitoses sont absentes dans l'épithélium pavimenteux métaplasique. On ne sait donc pas encore à quel niveau, à partir de quoi et comment se fait la prolifération.

Si le mécanisme d'édification de l'épithélium pavimenteux métaplasique reste obscur, il en est de même des facteurs qui sont à l'origine de telles lésions. Il semble néanmoins probable que parfois puissent intervenir la sécrétion oestrogène ainsi que l'inflammation. On a pu d'une part noter l'apparition de métaplasies pavimenteuses après implantation oestrogène chez la femme ménopausée (Funck-Brentano, Moricard et Robert) ; de même Overholzer et Allen ont montré qu'il est possible d'induire de telles lésions par un traitement oestrogène prolongé et selon Hisaw et Lendrun l'adjonction de progestérone permet d'éviter l'apparition de métaplasies pavimenteuses cervicales au cours d'un tel traitement oestrogène pour notre part, nous avons noté une augmentation de fréquence des cas de métaplasies pavimenteuses cervicales autour de la ménopause. En ce qui concerne l'inflammation d'autre part, Haam signale la plus grande fréquence des métaplasies pavimenteuses en cas de cervicite ; nous-mêmes avons noté un pic de fréquence des métaplasies pavimenteuses quand les femmes examinées sont âgées de 25 à 30 ans donc plus exposées à des phénomènes inflammatoires au niveau du col utérin en raison de leur plus grande activité génitale.

Nous avons enfin été amenés à étudier en survie in vitro des fragments de polypes cervicaux avec métaplasie pavimenteuse en présence de soufre radioactif introduit sous forme de $^{35}\text{SO}_4\text{Na}_2$. Pour visualiser le radioisotope nous avons eu recours à la technique autohistoradiographique. Par comparaison

nous avons de la même manière étudié l'épithélium cervical normal pavimenteux et cylindrique.

Le ^{35}S est incorporé aussi bien dans l'épithélium pavimenteux (partie basale) en voie de croissance que dans l'épithélium cylindrique mucipare sécrétant.

Le problème posé par l'étude cytopathologique des métaplasies pavimenteuses se révèle donc très complexe. En effet, le ^{35}S introduit sous forme de $^{35}\text{SO}_4\text{Na}_2$ peut être métabolisé aussi bien que la cellule pavimenteuse que la cellule cylindrique mucipare. Dans nos observations nous avons pu constater un marquage très important au niveau des portions d'épithélium métaplasique chargé en mucines (visualisées par le bleu Alcian). Ceci implique une cinétique métabolique actuelle des mucines présentes.

Ces recherches d'ordre métabolique seront à poursuivre au moyen de la ^{35}S méthionine qui donne surtout un aperçu métabolique de la synthèse protéique, et probablement de ^3H thymidine qui apporte des précisions concernant certains éléments de l'acide ribo-nucléique.

Il ne nous a malheureusement pas été possible d'aborder certaines observations en microscopie électronique. Il faut ici remarquer la très grande difficulté de la localisation des lésions métaplasiques avant l'étude histopathologique. C'est la raison essentielle qui nous a fait différer ces recherches dont l'intérêt est évident pour des travaux futurs. On devrait ainsi pouvoir préciser certaines structures des desmosomes particulières aux cellules cylindriques et pavimenteuses.

CONCLUSIONS

-:-:-:-

On reconnaît la métaplasie pavimenteuse cervicale à la présence d'îlots d'épithélium pavimenteux, plus ou moins bien différenciés, en relation topographique étroite avec un épithélium cylindrique plus ou moins chargé en mucines dont la présence peut être reconnue par la coloration au bleu Alcian. On l'étudie en survie in vitro en présence de radioisotopes ($^{35}\text{SO}_4\text{Na}_2$, ^{35}S méthionine par exemple).

Les circonstances d'apparition des métaplasies pavimenteuses sont inconnues et très controversées. L'absence d'images de mitoses dans ces lésions rend actuellement impossible toute conclusion sur les modalités de leur formation.

Ces lésions sont fréquentes, de l'ordre de 10 % des prélèvements cervicaux à la Clinique Chirurgicale Gynécologique. Elles se voient surtout chez des femmes en période d'activité génitale et à l'âge de la ménopause.

Le diagnostic de métaplasie pavimenteuse de l'épithélium cylindrique du col utérin est porté sur des prélèvements fixés au Bouin alcoôlique. On peut alors constater :

- Il s'agit de lésions très généralement superficielles de moins d'un millimètre d'épaisseur.

- L'épithélium pavimenteux métaplasique est glycogène négatif à la réaction à la gomme iodée.

- Il est sous-jacent à des cellules cylindriques bleu Alcian positives.

- Quand toute cellule de structure cylindrique a disparu, les cellules pavimenteuses métaplasiques entourent un matériel

bleu Alcian positif.

- Ces formations métaplasiques pavimenteuses sont très bien séparées du tissu conjonctif comme le prouve la régularité de la membrane basale réticulaire (mise en évidence par imprégnation argentique selon une technique dérivée de celle de Bielschowsky).

L'ensemble de ces structures et de ces caractères histochimiques permettent d'établir le diagnostic de métaplasies pavimenteuses et l'évolution de les considérer comme n'étant pas habituellement "précancéreuses". Les métaplasies pavimenteuses cervicales peuvent être séparées des épithéliomas pavimenteux intra-épithéliaux et des épithéliomas pavimenteux invasifs et considérées comme étant des lésions dystrophiques non cancéreuses.

PHOTOGRAPHIES

-:-:-

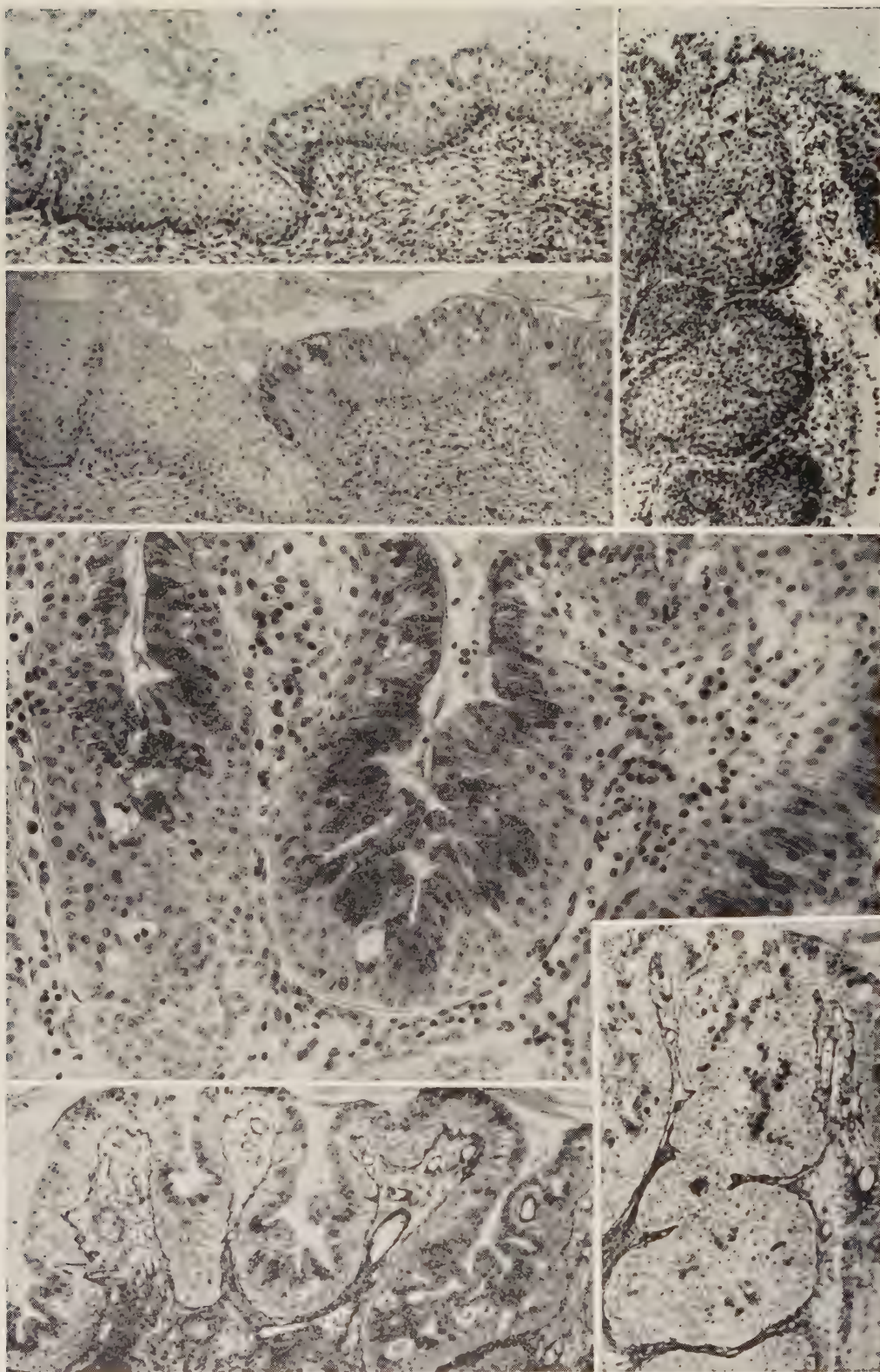
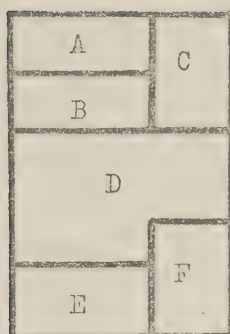


Planche N° 1



A & B Métaplasie pavimenteuse de l'épithélium cylindrique du canal endocervical à la zone de jonction pavimento-cylindrique (x 100 environ).

A - Van Gieson, l'épithélium métaplasique se différencie de l'épithélium pavimenteux normal par sa basophilie et la moindre différenciation cellulaire dans les couches superficielles.

B - Bleu alcian, on met en évidence l'existence d'une sécrétion au niveau de l'épithélium métaplasique. Noter aussi que le bleu alcian ne colore pas l'épithélium pavimenteux normal.

C - Van Gieson, métaplasie pavimenteuse intéressant à la fois l'épithélium cylindrique de surface et l'épithélium glandulaire. Noter l'aspect nodulaire des lésions quand elles touchent les glandes (x 100 environ)

D - Bleu alcian, métaplasie pavimenteuse de l'épithélium cylindrique des glandes endocervicales, mise en évidence d'une sécrétion muqueuse siégeant aussi bien à la surface de l'épithélium métaplasique qu'en son sein. (x 240 environ)

E. & F. Imprégnation argentique, métaplasie pavimenteuse intéressant à la fois l'épithélium cylindrique de surface et l'épithélium des glandes endocervicales. La membrane basale apparaît régulière et continue. (x 100 environ).

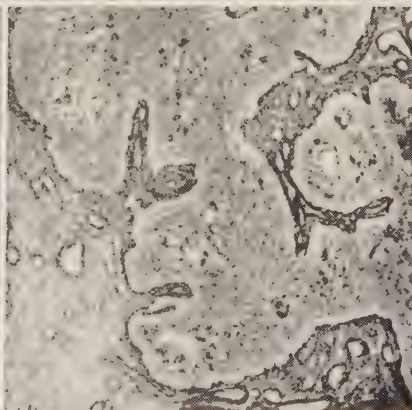
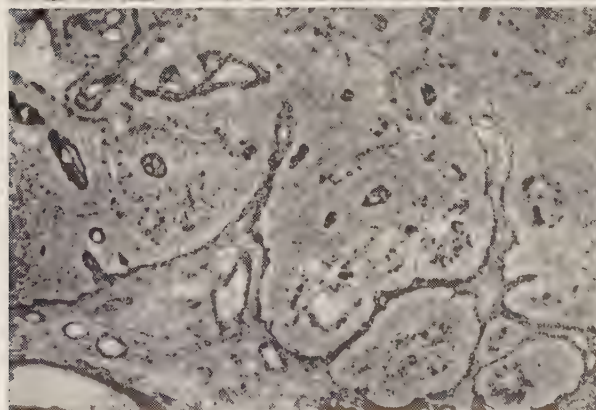
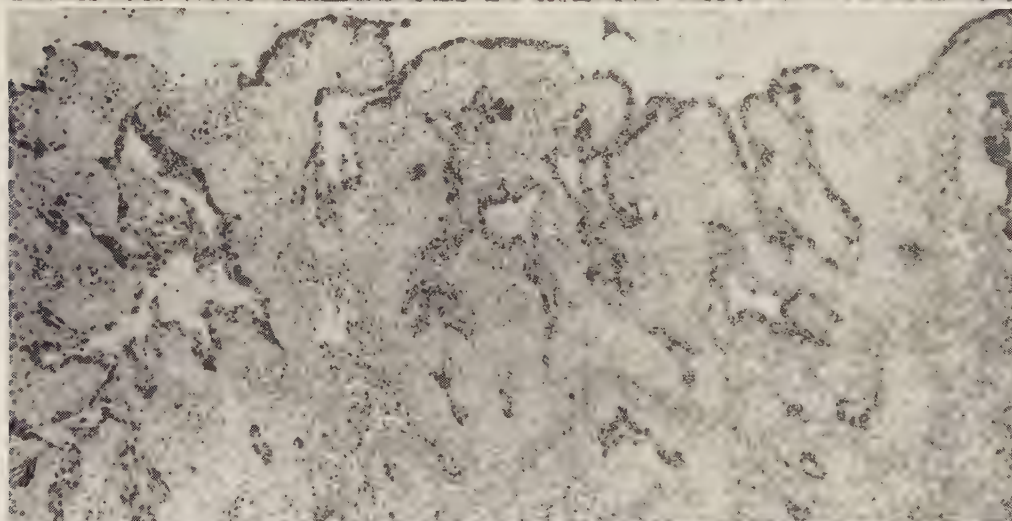
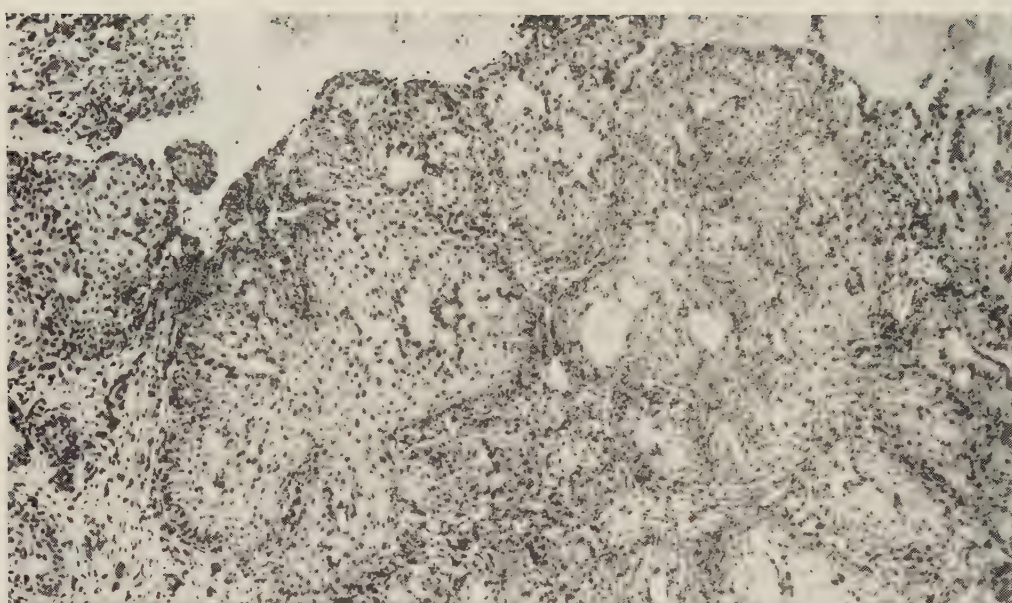
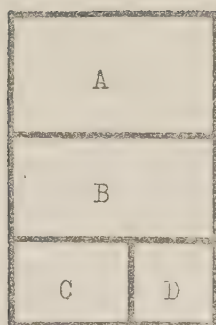


Planche N°2



Métaplasie pavimenteuse complexe siégeant dans un polype cervical.
(x 240 environ)

A - Van Gieson, lésions épithéliales d'aspect nodulaire.

B - Bleu alcian, la mise en évidence, au niveau de ces nodules épithéliaux, d'une sécrétion muqueuse permet de conclure à leur nature métaplasique.

C & D. Imprégnation argentique, l'intégrité de la membrane basale réticulaire atteste bien du caractère non invasif de la lésion.

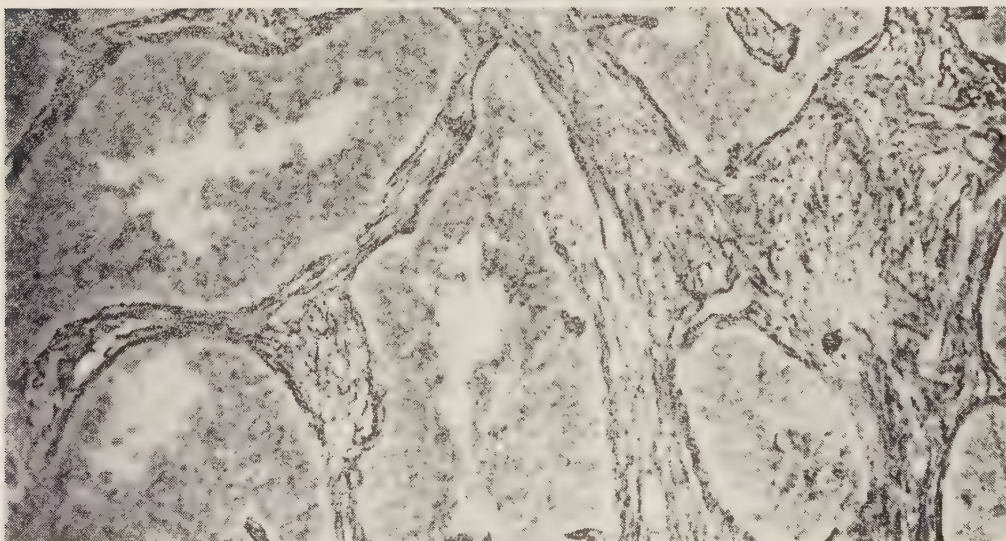
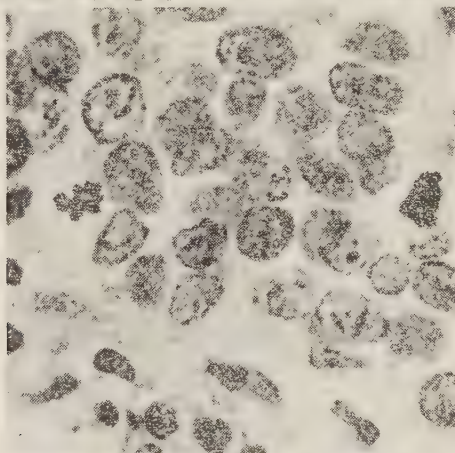
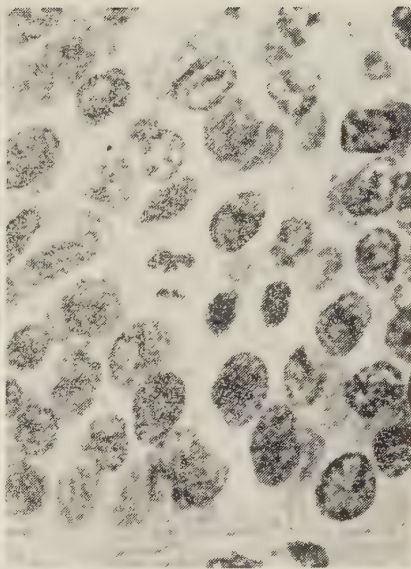
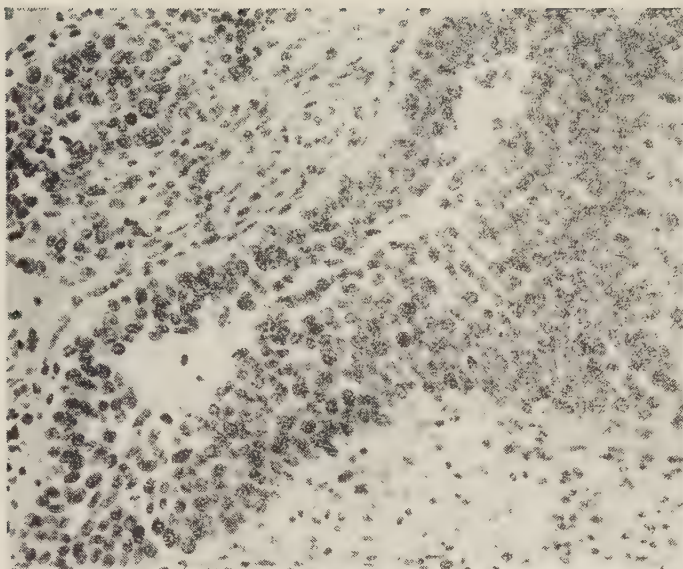


Planche N° 3



Métaplasie pavimenteuse très suspecte de dégénérescence maligne.

A - Van Gieson, la lésion siège dans une glande endocervicale. L'épithélium métaplasique est ici particulièrement basophile et la densité cellulaire est très importante. (x 240 environ).

B & C. Van Gieson, détail de A, les noyaux sont irréguliers, la chromatine est dense, les nucléoles sont gros ; il y a des mitoses pathologiques (en B précession chromosomique) (x 950 environ).

D - Imprégnation argentique, la très nette dispersion des fibres réticulaires au contact de la lésion est très en faveur du caractère malin, invasif de cette métaplasie pavimenteuse (x 240 environ).

BIBLIOGRAPHIE

.....

ANGEL H.W.

A propos de l'ectopie métaplasique de la portion vaginale du col de l'utérus.

ZHL. GYN. 1955, 77, pp. 862-864

AUERBACH S.HM & PUND E.R.

Squamous metaplasia of the cervix-uteri.

AM. J. OBSTET. GYNEC. 1945, 49, pp. 207-213

BAJARDI F.

ACTA CYTOLOGICA 1961, 5, p. 65

BO W. J.

Dépôt de glycogène dans l'épithélium métaplasique spino-cellulaire de l'utérus de ratte.

PROC. SOC. EXPER. BIOL. MED. 1956, 92, pp. 359-361

BROWN D.V. & DE ALVAREZ R.R.

Etudes de longue durée du comportement biologique du col humain.

1) - Fréquence des métaplasies chez les femmes présumées saines, chez qui l'on a pratiqué une biopsie à des intervalles de 6 mois, durant une période de 3 ans.

SCHWEIZ. ZSCHR. PATH. BÄKTER. 1955, 18, pp. 781-790

BOUIN P.

Eléments d'histologie

ALCAN édit. Paris 1932.

DE BRUX J. & DUPRE-FROMENT J.

ACTA CYTOL. 1961, 5, p. 66

CARMICHAEL R. R. & JEAFFERSON B.L.

Squamous metaplasia of the columnar epithelium in the human cervix.

J. PATH. BACT. 1941, 52, pp. 173-186.

CARSON R.P. & GALL E.A.

Preinvasive carcinoma and precancerous metaplasia of the cervix.

AM. J. PATH. 1954, 30, pp. 15-29.

DZIOBA A.

La métaplasie de l'épithélium vagino-cervical.

ZBL. GYN. 1961, 83, pp. 200-204.

FLUHMAN C.F.

The histogenesis of squamous cell metaplasia of the cervix and endometrium.

SURG. GYNEC. OBSTET. 1953, 97, pp. 45-58.

FLUHMAN C.F.

The cervix uteri and its diseases.

SAUNDERS édit. Philadelphia, 1961.

FLUHMANN C.F.

The cervix uteri (in Gray L. A. Dysplasia, carcinoma in situ and micro-invasive carcinoma of the cervix uteri)

THOMAS édit. Springfield 1964.

FORAKER A.G.

Analysis of hyperchromatism in the histologic diagnosis of carcinoma of the cervix uteri ; with special reference to intra epithelial and invasive squamous cell carcinoma and squamous metaplasia.

ARCH. PATH. 1952, 53, pp. 250-256.

FUNCK-BRENTANO P., MORICARD R. & ROBERT H.

Des modifications de l'endocol après implantation oestrogène chez la femme ménopausée ; problème du diagnostic différentiel des métaplasies des glandes endocervicales (glycogène et mucine).

BUL. FED. SOC. GYN. OBST. 1951, 3, pp. 381-387.

FUNCK-BRENTANO P. & MORICARD R.

Métaplasie pavimenteuse bénigne complète des glandes endocervicales et problème du diagnostic différentiel avec l'épithélioma pavimenteux invasif du col.

BUL. FED.SOC. GYN. OBST. 1952, 4, pp. 213-217.

FUNCK-BRENTANO P., MORICARD R., PALMER R. & DE BRUX J.

Epithélioma pavimenteux intra-épithélial du col utérin.

BUL. FED. SOC. GYN. OBST. 1952, 4, pp. 80-143.

HISAW F. L. & LENDRUM F.C.

ENDOCRINOLOGY 1936, 20, p. 228.

HOWARD L., ERICKSON C.C. & STODDARD L.D.

A study of the incidence and histogenesis of endocervical metaplasia and intra-epithelial carcinoma.

CANCER 1951, 4, pp. 1210-1223.

JANNEL J.

Etude cinétique de la concentration du ^{35}S dans les mucines du col utérin de la femelle de cobaye sous l'action du benzoate d'oestradiol.

Thèse Paris 1965.

KOSS L.G.

Diagnostic cytology and its histopathologic bases.

LIPPINCOTT édit. 1961.

MEYER R.

ARCH. GYNÄK. 1910, 91, p. 579.

MEYER R.

Über Epidermoidalisierung (Ersatz des Schleimepithels durch Plattenepithel) an der Portio vaginalis uteri nach Erosion an Cervicalpolypen und in der Cervicalschleimhaut.

ZBL. GYN. 1923, 47, pp. 946-960.

MEZER J.

Metaplasia and carcinoma in cervical polyps.

SURG. GYNEC. OBSTET. 1942, 75, pp. 239-244.

GLATTHAAR E.

In Seitz & Amreich Biologie und Pathologie des Weibes.

URBAN édit, Berlin, 1955.

GOMPEL C.

Anatomie pathologique, gynécologique et obstétricale.

ARSCIA & MALOINE édit. Bruxelles, Paris 1963.

GRAY L. A.

Dysplasia, carcinoma in situ and micro-invasive carcinoma of the cervix uteri.

THOMAS édit. Springfield 1964.

HAAM E. (VON)

ACTA CYTOL., 1961, 5, p. 71.

HAAM E. (VON) & OLD J.W.

Reserve cell hyperplasia, squamous metaplasia and epidermization (in Gray L.A. Dysplasia, carcinoma in situ and microinvasive carcinoma of the cervix uteri).

THOMAS édit. Springfield 1964.

HAMILTON W.J., BOYD J.D. & MOSSMAN H.W.

Human embryology.

HEFFER édit., Cambridge 1945.

HINSELMANN H.

Colposcopy

GIRARDET édit., Wuppertal-Elberfeld, 1954.

MORICARD F. & MORICARD R.

Sécrétion cervicale humaine, actions hormonales. Métabolisme du $^{35}\text{SO}_4\text{Na}_2$ et ultrastructures des cellules cylindriques.

GYN. et OBST. 1960, 52, pp. 416-434.

MORICARD R.

Développement du tractus génital et menstruation folliculinique par injection de benzoate de dihydrofolliculine.

BUL. SOC. OBST. GYN. PARIS, 1936, 25, p. 425.

MORICARD R., GOTHIE S. & BELAISCH J.

De l'utilisation du soufre radioactif (^{35}S) pour l'étude de la sécrétion muqueuse cervicale et de certaines modifications spermatiques.

BUL. FED. SOC. GYN. OBST. 1957, 2, pp. 15-18.

MORICARD R.

Anatomie pathologique des épithéliomas intra-épithéliaux du col utérin.

57^e CONGRES FRANCAIS DE CHIRURGIE, Paris 1955

MORICARD R.

Problèmes statistiques des erreurs apportées par les frottis vaginaux dans le diagnostic précoce du cancer du col.

Biopsies orificielles et critères chromosomiques des épithéliomas intra-épithéliaux.

GYN. et OBST. 1955, 54, pp. 294-331.

MORICARD R.

Anatomie pathologique des états dystrophiques pavimenteux cervicaux.
Lésions cervicales non cancéreuses.

REV. FRAN. GYN. OBST. 1961, pp. 609-630.

MORICARD R., CÂRTIER R. & MORICARD F.

Critères différentiels des lésions dystrophiques non cancéreuses,
des épithéliomas intra-épithéliaux et des lésions invasives déb-
tantes.

BUL. GYN. OBST. 1961, 13, pp. 310-311.

MORICARD R. & MARROUM-GHORRA M.C.

Critères réticulaires de l'invasion débutante des épithéliomas pavi-
menteux du col utérin (stade 1A). Métaplasies pavimenteuses des glan-
des cylindriques cervicales.

C.R. SEANCES SOCIETE BIOLOGIE 1968, 162, p. 2081

OVERHOLSER M.D. & ALLEN E.

SURG. GYN. OBST. 1935, 60, p. 129

REGAUD C. & GRICOUROFF G.

Sur la classification histogénétique des épithéliomas cervico-
utérins et particulièrement sur les épithéliomas pseudo-épidermiques
originaires de l'épithélium canalaire mucipare.

BUL. ASS. FRAN. ETUDE CANCER 1933, 22, pp. 285-296.

REGAUD C., GRICOUROFF G. & VILLELA E.

Sur l'histogénèse et la classification des épithéliomas cervico-
utérins ; données nouvelles et rectifications.

BUL. ASS. FRAN. ETUDE CANCER 1933, 22, pp. 668-677.

RIAZI H.

Intérêt pratique du test de Schiller dans les lésions du col de l'utérus et en particulier dans le dépistage du cancer au début.

Thèse Paris 1936

ROCHA A.H.

Epoque probable d'apparition des métaplasies au niveau de la jonction strato-cylindrique.

AN. BRASIL. GIN 1965, 59, pp. 211-216

ROUSSY G., LEROUX R. & OBERLING C.

Précis d'anatomie pathologique.

MASSON édit. Paris 1933

ROUVIERE H.

Anatomie humaine descriptive et topographique.

MASSON édit. Paris 1948.

SCHOU P.

Métaplasies de l'épithélium du col au cours de la grossesse.

GEBURTSH. FRAUENH. 1958, pp. 494-495.

VERNE J.

Précis d'histologie.

MASSON édit. Paris 1960.

VOUTSA N. & FORAKER A.G.

Développement relatif de l'épithélium de surface et du tissu glandulaire, dans les métaplasies, dysplasies et cancer intra-épithélial du col utérin.

CANCER 1961, 14, pp. 1045-1051

Vu,

Le Président de Thèse

Professeur R. MORICARD

Vu,

Le Doyen Honoraire,

Administrateur Provisoire
de la Faculté de Médecine

Professeur G. BROUET

Vu et permis d'imprimer,

Le Recteur de l'Académie de Paris

R. MALLET

